

Psykedeelien kliiniset mahdollisuudet ja biologiset mekanismit

Elina Hynninen

LK

Farmakologian osasto

Helsinki 20.10.2020

Tutkielma

elina.hynninen@helsinki.fi

Ohjaaja: Esa Korpi, Lauri Elsilä

HELSINGIN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto - Fakultet/Sektion – Faculty Lääketieteellinen tiedekunta		Laitos - Institution – Department Farmakologian osasto	
Tekijä - Författare – Author Elina Astrid Hynninen			
Työn nimi - Arbetets titel – Title Psykedeealien kliiniset mahdollisuudet ja biologiset mekanismit			
Oppiaine - Läroämne – Subject Lääketiede, neurofarmakologia			
Työn laji - Arbetets art – Level Kirjallisuuskatsaus	Aika- Datum – Month and year 10/2020	Sivumäärä --Sidoantal- Number of pages 9+1	
<p>Tiivistelmä Referat – Abstract</p> <p>Psykedeealit eli serotonergiset hallusinogeenit ovat herättäneet uutta mielenkiintoa neurotieteissä ja psykiatriassa viime vuosina. Psykedeelejä tutkitaan nykyään pääasiassa psykedeealiavusteisen terapian muodossa. Tähänastiset tutkimukset antavat viitteitä mahdollisista hoidollisista ominaisuuksista muun muassa masennuksen, ahdistuksen, riippuvuuksien sekä kivun hoidossa. Nykyisten tutkimustulosten mukaan hoidolliset vaikutukset saattavat osalla potilaista jatkua pitkään hoitojakson jälkeen.</p> <p>Psykedeealit sitoutuvat keskushermostossa useisiin välittäjäainereseptoreihin, mutta niiden pääasiallinen molekulaarinen vaikutusmekanismi on serotonergisen 5-HT_{2A}-reseptorin aktivaatio. Subjektivisesti koetut vaikutukset välittyvät useita eri välittäjäaineita käyttävien hermoratojen toiminnallisten muutosten kautta, toistaiseksi melko huonosti tunnetuilla molekulaarisilla mekanismeilla. Aivotasolla psykedeealien on havaittu vähentävän tärkeiden yhteyskeskusten aktiivisuutta, lisäävän toiminnallisia yhteyksiä korkean tason aistikeskusten välillä sekä lisäävän hermosolujen muovautuvuutta. Psykedeealien voimakkaita psykologisia vaikutuksia ovat muutokset omassa kehonkuvassa ja ympäröivän maailman havainnoinnissa. Lisääntynyt hyvinolontunne, joka kuitenkin voi hetkessä muuttua voimakkaaksi ahdistukseksi on tyypillistä. Psykedeealien aikaansaama kokemus riippuu vahvasti käyttäjän omasta mielentilasta ja käytönaikaisesta ympäristöstä. Yliannostustilanteessa yleisiä haittoja ovat oksentelu, kuume, veren hyytymisen häiriöt, sympaattinen yliaktiivisuus ja lyhyet koomajaksot. Psykedeelejä pidetään fysiologisesti turvallisina aineina, mutta valvomattomissa olosuhteissa psykedeealien käyttäjä voi ajautua voimakkaiden psyykkisten vaikutusten alaisena vaarallisiin tilanteisiin ja onnettomuuksiin. Toleranssi psykedeeleihin kehittyy jo muutaman keskisuuren päivittäisen annoksen jälkeen.</p> <p>Lääketieteellinen psykedeealitutkimus on hyvin alkuvaiheessa. Tutkimukset ovat toistaiseksi olleet otannoiltaan pieniä ja asetelmiltaan usein avoimia ja kontrolloimattomia, minkä vuoksi ne ovat toistaiseksi riittämättömiä kuvastamaan psykedeealien todellista vaikuttavuutta ja turvallisuutta.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Hallucinogens; Neurobiology; Neuroimaging; Ethics, research			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Helsingin yliopiston E-thesis-järjestelmä https://www.duodecimlehti.fi/duo15480			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information Katsaus on julkaistu Lääketieteellisen aikakauskirja Duodecimin numerossa 2020;136(13):1531-9.			

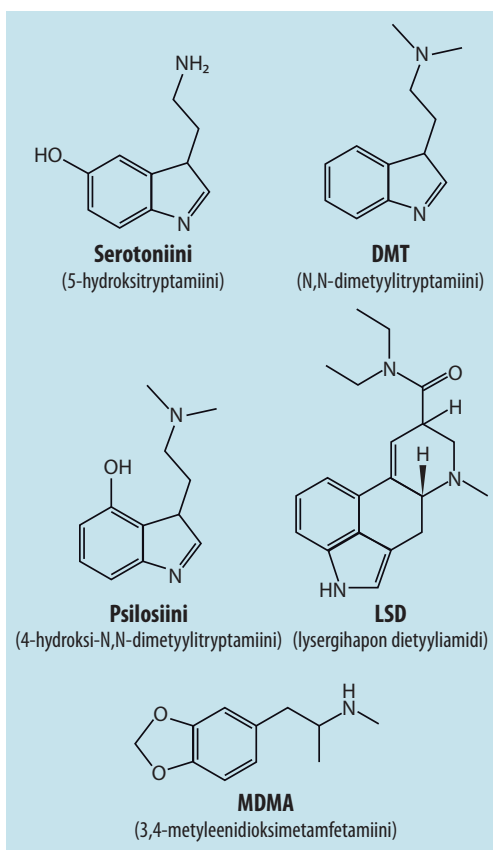
Elina Hynninen, Rafael Moliner, Jesper Ekelund, Esa R. Korpi ja Lauri Elsilä

Psykedeelien kliiniset mahdollisuudet ja biologiset mekanismit

Psykedeelit eli serotonergiset hallusinogeenit ovat viime vuosikymmenen aikana keränneet yhä enemmän kiinnostusta neurobiologisessa ja psykiatrisessa tutkimuksessa. Psykedeeleillä on alustavan näytön perusteella positiivisia vaikutuksia masennuksen ja ahdistuksen sekä riippuvuuksien ja kivun hoidossa. Psykedeelien vaikutuksen tärkein molekulaarinen mekanismi on serotoniinireseptorin (5-HT_{2A}-reseptorin) aktivointi. Subjektiiivisesti koetut sekä hoidolliset vaikutukset välittynevät useita eri välittäjäaineita käyttävien hermoratojen toiminnallisten muutosten kautta. Näiden muutosten mekanismeja ei toistaiseksi tunneta. Psykedeelit muun muassa vähentävät aivojen tärkeiden yhteyskeskusten aktiivisuutta sekä mahdollisesti lisäävät hermosolujen muovautuvuutta.

Psykedeelit ovat voimakkaasti havaintokykyyn, mielialaan ja tietoisuuteen vaikuttavia huumausaineiksi luokiteltuja psykoaktiivisia yhdisteitä (1,2). Luonnossa kasveissa ja sienissä esiintyvät psykedeelit, kuten *Psilocybe*-suvun sienissä esiintyvä psilosybiini, ovat olleet kulttuurillisesti ja uskonnollisesti merkittäviä kautta historian (3). Tunnetuimpiin psykedeeleihin kuuluu lysergihapon dietyyliamidi eli LSD. Se on puolisynteettinen aine, jonka lähtömateriaalina käytetään rukiin torajyvissä esiintyvistä *Claviceps purpurea* -sienestä eristettyjä lysergiamideja, kuten ergotamiinia. LSD:n voimakkaat psykoaktiiviset ominaisuudet löydettiin sattumalta noin viisi vuotta ensisyntetisoinnin jälkeen, vuonna 1943 (4).

Psykedeelien lääketieteellisistä mahdollisuuksista kiinnostuttiin psykiatrian alalla 1950-luvulla, ja 1960-luvun puoliväliin asti suoritettiin noin tuhat kliinistä tutkimusta pääosin LSD:n vaikutuksista (2,3,5). Psykedeelien vahva negatiivinen liittäminen vastakulttuuriin, niiden vaikutusten huono ymmärtäminen ja huoli väärinkäytöstä sekä käytön toksisuudesta johtivat psykedeelien saatavuuden tarkkaan säätelyyn (6,7). Myös prekliininen tutkimus loppui lähes täysin, ja siten näiden aineiden lääketieteelliset mahdollisuudet sivuutettiin.



KUVA 1. Artikkelissa käsiteltyjen aineiden molekyyli-rakenteita.

Psykedeelitutkimus alkoi 2000-luvulla uudestaan kiinnostaa tutkijoita (2). Uusien alustavien tutkimuksien tulokset ovat myötäilleet 70 vuoden takaisia tuloksia psykedeelien hoidollisten ominaisuuksien osalta (3). Kliinisissä tutkimuksissa on saatu alustavaa näyttöä LSD:n ja psilositybiinin positiivisista vaikutuksista osan potilaista masennuksen ja lähestyvään kuolemaan liittyvän ahdistuneisuuden sekä alkoholi- ja nikotiiniriippuvuuden hoidossa (2). **KUVASSA 1** esitetään tässä katsauksessa käsiteltyjen aineiden molekyylikaavoja.

Yksilölliset vaikutukset ja haitat

Kyky muokata ajattelua ja tunteita unenomaisella tavalla erottaa psykedeelit muista huumausaineista (1). Psykedeelien voimakkaisiin psykologisiin vaikutuksiin lukeutuvat muun muassa lisääntynyt hyvinolon tunne, joka voi hetkessä vaihtua voimakkaaseen ahdistukseen. Muutokset omassa kehonkuvassa ja ympäröivän maailman havainnoinnissa, erityisesti voimakkaat näköaistimuksen muutokset, sekä eri aisti-informaatioiden sekoittuminen keskenään ja muutokset ajantajussa ovat yleisiä (1,4).

Psykedeelien aikaansaama kokemus riippuu vahvasti käyttäjän omasta mielentilasta ja käytönaikaisesta ympäristöstä, minkä vuoksi niiden yksilölliset vaikutukset ja myös haitat voivat vaihdella voimakkaasti (8). Kliinisessä tutkimuksessa selvitettiin käytönaikaisen ympäristön vaikutusta psykedeelihoidon tehokkuuteen soittamalla tutkimushenkilölle mieluisaa musiikkia masennuksen hoitoon tarkoitetun psilositybiinivasteisen terapian yhteydessä (9). Tämä lisäsi niin kutsuttujen huippukokemusten esiintymistä ja paransi kliinisiä tuloksia verrattuna tilanteeseen, jossa terapian yhteydessä soitettiin tutkimushenkilölle epämieluisia tai tunnetilaan sopimatonta musiikkia (9).

Psykedeelit stimuloivat sekä autonomisen hermoston parasympaattista että sympaattista osaa (4). Sympaattinen aktivaatio saa aikaan mustuaisten laajenemista, sykkeen kiihtymistä ja verenpaineen nousua (10). Verenglukoosipitoisuus saattaa suurentua, kehon lämpötila nousta hieman ja hikoilu lisääntyä. Parasympaattinen aktivaatio puolestaan saa aikaan syl-

jenerityksen lisääntymistä sekä punastumista. Pahoinvointia voi esiintyä. Motorisista vaikutuksista huomattavaa on jänneheijasteiden kostoneminen (4).

Psykedeelejä pidetään fysiologisesti turvalisina aineina verrattuna muihin huumausaineisiin (1). Suoraan psykedeelien yliannoksiin liittyviä kuolemia tunnetaan vain kaksi (5). Vakavimmat dokumentoidut yliannostapaukset ovat aiheuttaneet oksentelua, kuumetta, veren hyytymishäiriöitä, sympaattista yliaktiivisuutta ja lyhyitä koomajaksoja. Psykedeelit eivät aiheuta fyysisiä vieroitusoireita (1).

Kuitenkin valvomattomissa olosuhteissa psykedeelien käyttäjä voi ajautua voimakkaiden psyykkisten vaikutusten alaisena vaarallisiin tilanteisiin ja onnettomuuksiin, joista on julkaistu tapausesimerkkejä (5). ICD-10-tautiluokitus tunnistaa joukon hallusinogeneihin liittyviä haittoja. Näitä ovat erityisesti pitkittyneet psykoottiset reaktiot, akuutit kielteiset psykologiset kokemukset sekä psykedeelien akuuttien vaikutusten jälkeen ilmenevät aistivääristymien jännöstitilat (hallucinogen persisting perception disorder, HPPD).

Pitkittyneet psykoottiset reaktiot ovat olleet hyvin harvinaisia (alle 1 %), eikä niitä ole uusimmissa, tosin pienissä, tutkimuksissa havaittu lainkaan (11,12). On kuitenkin näyttöä siitä, että psykedeelit voivat laukaista riskiryhmään kuuluville ihmisille psykoottisia jaksoja, ja tämä on pyritty ottamaan huomioon uudemmissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa psykoosidiagnoosi ja -alttius ovat olleet ulosrajaustekijöitä (13,14). Psykoosialttiuden arvioinnin vaikeuden vuoksi tämä saattaa olla haitoista ongelmallisista, mikäli aineet tulisivat hoitokäyttöön.

Aistivääristymien jännöstilojen esiintymisen arviointi on osoittautunut vaikeaksi, sillä tarkkoja väestötutkimuksia ei ole tehty (15). HPPD:tä ei ole raportoitu uusimmissa kliinisissä tutkimuksissa, mutta yleisemmin jännöstilojen kaltaisia häiritseviä aistimuutoksia on arvioitu esiintyvän noin 5 %:lla säännöllisesti psykedeelejä käyttäneistä (15). Yleisimpiä haittavaikutuksia psykedeelien vaikutuksen aikana ovat olleet kielteiset kokemukset, erityisesti voimakas ahdistus tai pelkotilat (11). Nämä ovat olleet ohimeneviä, ja niitä on pystytty

hoitamaan tehokkaasti psykologisilla keinoilla (16).

Kliiniset mahdollisuudet

Uudelleen lisääntynyt kiinnostus psykedeelisiä kumpuaa suurelta osin mahdollisuuksista käyttää niitä psykiatristen häiriöiden hoidossa (2). Useimmin näitä aineita on tutkittu hoitorésistentin masennuksen hoidossa, ja alustavien tulosten mukaan erityisesti psilosybiini lievittää osan hoidetuista masennusoireita nopeasti ja pitkäkestoisesti. Esimerkiksi eräessä toteutettavuustutkimuksessa (feasibility study) 67 % potilaista oli remissiassa ensimmäisessä arviointipisteessä viikon kuluttua psilosybiinihoidosta ja 48 % potilaista edelleen kolmen kuukauden kuluttua (14).

Potilasmääriltään pienissä kliinisissä tutkimuksissa on saatu positiivisia tuloksia myös esimerkiksi alkoholi- ja nikotiiniriippuvuuden, pakko-oireisen häiriön sekä lähestyvään kuolemaan liittyvän ahdistuksen hoidosta (1). Näitä tutkimustuloksia arvioitaessa tulee pienten otantojen lisäksi ottaa huomioon sekin, että tutkimukset ovat suurelta osin olleet avoimia ja lumekontrolloimattomia. Täydellinen tutkimushenkilöiden sokkouttaminen on psykedeelien voimakkaiden tietoisuutta ja havainnointikykyä muokkaavien vaikutusten takia hyvin vaikeaa.

Psykedeelisiä tutkitaan nykyään pääasiassa psykedeeliavusteisen terapian muodossa, mikä tarkoittaa yleensä terapeutin läsnäoloa sekä lääkeaineen antamisen ja sen vaikutuksen aikana että terapeutin tapaamista ennen psykedeeli-istuntoa ja sen jälkeen (17). Voimakkaiden psykologisten vaikutusten vuoksi hoitohenkilökunnan läsnäolo psykedeelien akuuttien vaikutusten aikana lieenee perusteltua, mutta itse terapiasta, sen tarpeesta tai sen taustateorioista psykedeelisiin yhdistettynä ei ole tieteellistä näyttöä.

LSD:n käyttöä psykoterapian ohella potilaiden lähestyvään kuolemaan liittyvän ahdistuksen hoidossa selvittänyt tutkimus on hyvä esimerkki tutkimuksissa käytetystä hoitokokonaisuudesta (17). Tutkittavat osallistuivat usean kuukauden mittaiseen, kuusi psykoterapi-

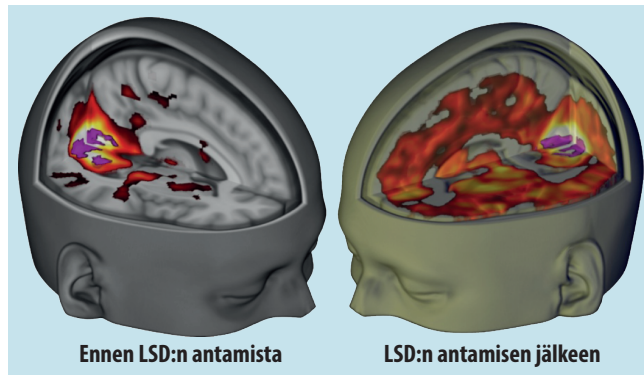
Ydinasiat

- ▶ Psykedeelit eli serotonergiset hallusinoogenit herättävät uutta lääketieteellistä kiinnostusta vuosikymmenien tauon jälkeen.
- ▶ Psykedeelista on saatu kiinnostavia kliinisiä tuloksia useiden neuropsykiatristen häiriöiden kuten masennuksen, riippuvuuden ja ahdistuksen hoidossa.
- ▶ Nykykäsityksen mukaan psykedeelit muokkaavat aivojen hermoverkkojen toimintaa ja saattavat vaikuttaa aivojen muovautuvuuteen.
- ▶ Lisätutkimusta psykedeelien todellisen tehon varmistamiseksi, haittojen vähentämiseksi ja toimintamekanismien ymmärtämiseksi tarvitaan.

piaistuntoa käsittäneeseen hoitajaksoon. Terapiapistuntojen lomaan sisällytettiin 2–3 viikon välein kaksi istuntoa, joissa käytettiin LSD:tä. Hoitoryhmän LSD-annoksena käytettiin kliinisesti vaikuttavaa 200 µg:n annosta ja verrokiryhmässä 20 µg:n annosta, jolla ei arvioitu olevan hoidollista vaikutusta potilaaseen. Kaksi terapeuttia ohjasi istuntoja, jotka kestivät kahdeksan tuntia ja joihin sisältyi musiikkia sekä lyhyitä keskusteluja. Tutkimuspotilaat jäivät tarkkailuun yön yli, ja heidät kotiutettiin aamulla järjestetyn integraatiokeskustelun jälkeen. Jokaista LSD-istuntoa seurasi kolme integroivaa psykoterapiapistuntoa.

Psykedeeliterapian kiinnostavimpia havaittuja ominaisuuksia on hoidollisen vaikutuksen jatkuminen vielä pitkään hoitajakson jälkeen. Esimerkiksi edellä kuvatun tutkimuksen potilaita arvioitiin LSD-istuntojen jälkeen yhden viikon, kahden kuukauden ja vuoden päästä järjestetyillä seurantakäynneillä, ja ahdistuksen merkittävä väheneminen oli havaittavissa heti terapian jälkeen sekä edelleen viimeisellä seurantakäynnillä (17).

Psykedeelillä voi olla yllättäviä käyttömahdollisuuksia psykiatristen häiriöiden lisäksi. Niiden on havaittu muun muassa hillitsevän tulehdusta, minkä lisäksi 5-HT_{2A}-reseptorin



KUVA 2. Toiminnallisten yhteyksien voimistuminen visuaaliselta aivokuorelta LSD:n ottamisen jälkeen. Voimakkuus korreloi positiivisesti koehenkilöiden kokemiin visuaalisiin aistiharhoihin ja tietoisuuden muuttumiseen (23).

aktivoinnin on havaittu lisäävän neuropaattisen kivun yhteydessä kaliumin- ja kloridinyhteiskuljettajaproteiini 2:n (KCC2) määrää selkäytimessä (18). Tämä saattaa liittyä myös siihen, että sekä psilosybiini että LSD pidentävät vaikeasta sarjoittaisesta päänsärystä kärsivien oireettomia jaksoja (19).

Viime vuosina on alettu tutkia mikroannostusta (microdosing), jossa psykedeelejä käytetään säännöllisesti annoksina, jotka ovat usein vain murto-osan tavanomaisista terapeuttisista annoksista. Mikroannoksia saaneet olivat kyselytutkimuksen perusteella esimerkiksi verrokiryhmää luovempia ja asenteiltaan positiivisempia, ja vaikutukset saavutettiin ilman havainnointikykyä muokkaavia vaikutuksia (20). Terveillä vapaaehtoisilla toteutettu, sokkoutettu neljän istunnon lumekontrolloitu tutkimus LSD:n mikroannosten akuuteista vaikutuksista paljasti 13 µg:n annoksen olevan sellainen, että koehenkilöt kokevat saaneensa lääkeainetta, joka ei kuitenkaan vaikuttanut mielialaan tai kognitioon (21). Vastaavaa tutkimusta, jossa olisi ollut potilaita tai annostusta olisi toistettu pidempään, ei ole tehty. Kliiniseen lääketutkimukseen perustuvaa näyttöä psykedeelien mikroannostuksen vaikutuksista ei siksi vielä ole. Myös mikroannostus on psykedeelien huumausaineluokituksen vuoksi laitonta.

Muutoksia aivojen yhteyksissä

Psykedeelien tarkkoja vaikutuksia eri aivoalueisiin ei vielä tunneta. Ihmisillä tehdyistä, eri-

tyisesti toiminnallista magneettikuvantamista hyödyntäneistä tutkimuksista on saatu paljon tietoa mahdollisista vaikutusmekanismeista hermoverkkotasolla (KUVA 2).

Kuvantamiskokeiden tuloksista on päätelty psilosybiinin vähentävän aivojen aktiivisuutta erityisen voimakkaasti tärkeiden yhteyskeskusten alueilla, kuten talamuksessa sekä anteriorisella (ACC) että posteriorisella (PCC) singulaarisella aivokuorella (22). ACC:n ja mediaalisen prefrontaaliaivokuoren (mPFC) aktiivisuuden heikkenemisen suuruus korreloi yksilön subjektiivisen kokemuksen voimakkuuden kanssa (23). Psilosybiinin huomattiin myös heikentävän mediaalisen prefrontaaliaivokuoren ja posteriorisen singulaarisen aivokuoren välistä toiminnallista yhteyttä.

Psykedeelit aiheuttavat käyttäjässään itseyden hajoamiseksi kutsutun tilan (ego-dissolution), jossa raja käyttäjän itsensä ja ulkomailman välillä alkaa hälvetä (22). Tämän uskotaan liittyvän olennaisen tunnistavan hermoverkon (salience network) toiminnan sekä parahippokampuksen ja retrosplenialisen aivokuoren välisen yhteyden heikkenemiseen (24). Parahippokampuksen ja aivokuoren välisen toiminnallisen yhteyden vähentyessä ympäristön syöte tietoisuuteen heikkenee (22). Olennaisen tunnistavan hermoverkon voimistumisella ajatellaan olevan tärkeä rooli riippuvuuden synnys-
sä, joten psykedeelien aiheuttama muutos sen toiminnassa on eräs mahdollinen mekanismi riippuvuuden hoidossa havaittujen positiivisten vaikutusten taustalla (25).

Edellä mainittujen aktiivisuutta vähentävien vaikutusten lisäksi psykedeelit myös lisäävät toiminnallisia yhteyksiä kaukaisten korkean tason aistikeskusten välillä (25). Esimerkiksi LSD:n on havaittu vähentävän assosiatiivisten mutta lisäävän sensoris-somatomotoristen aivokuorialueiden välisiä yhteyksiä (26). Tästä voi aiheutua muutoksia aivojen normaaliin hierarkiaan, kun korkeammat järjestelmät toimivat itsenäisemmin ilman aistitietoa, eivätkä aistijärjestelmät enää ole normaalilla tavalla riippuvaisia ulkomaailman ärsykeistä (25). Aistitiedon käsittelyn lisääntyminen ilman assosiatiivisen verkoston aktiivisuuden lisääntymistä saattaa muodostaa tyypillisen psykedeelisen tilan (26).

Psykedeelien farmakologiaa

Psykedeelit imeytyvät lähes täydellisesti ruoansulatuskanavasta. Keskisuuri LSD-annos on noin 75–200 µg. Huippupitoisuus plasmassa havaitaan noin 1,5 tunnin kuluttua ottamisesta, minkä jälkeen pitoisuus pienenee asteittain vähäiseksi 12 tunnin kuluessa (4,10). Vaikutus alkaa noin tunnin kuluessa ja sen huippu sekä loppuminen noudattelevat pitoisuuksia plasmassa (10).

CYP2D6:n, CYP2E1:n ja CYP3A4:n välityksellä syntyy demetyloitunutta nor-LSD:tä, joka on suunnilleen yhtä aktiivinen serotoniinireseptoreissa kuin LSD (27). Perinnöllisten tekijöiden tai lääkeaineiden yhteisvaikutusten merkitystä LSD:n farmakokineetiikkaan tai -dynamiikkaan ei ole tutkittu.

Psilositybiinin havaittavaan vaikutukseen tarvittava annos on 0,3–0,4 mg/kg (3). Alkaalinen fosfataasi defosforyloi psilositybiinin nopeasti ensikierron aikana vaikuttavaksi psilosiiniksi (28). Psilosiini glukuronoituu ja erittyy munuaisten kautta. Ihmisten plasman psilosii-nipitoisuudet vaihtelevat suuresti.

Psykedeelit sitoutuvat keskushermostossa lukuisiin eri välittäjäainereseptoreihin, mutta pääasiallisesti niiden vaikutukset välittyvät serotoniinireseptorien kautta (TAULUKKO). 5-HT₃-reseptoreita lukuun ottamatta 5-HT-reseptorit ovat G-proteiinikytkentäisiä reseptoreja, joiden aktivaation vaikutus kohdesolussa on joko

kiihdyttävä tai estävä (4). Psykedeelien päävaikutuskohde on aktivoiva 5-HT_{2A}-reseptori, jota esiintyy keskus- ja ääreishermoston lisäksi verihytaleissa ja verisuonten sileässä lihaksessa (1). Psykedeelit toimivat 5-HT_{2A}-reseptorin agonisteina, mikä saa aikaan niiden hallusino-geniset vaikutukset, ja 5-HT_{2A}-reseptorin antagonistit ketanseriini estää LSD:n ja psilositybiinin vaikutukset koehenkilöihin (29,30).

Psykedeelitoleranssi kehittyy erittäin nopeasti, jo muutaman keskisuuren päivittäisen annoksen jälkeen. Tämä johtuu psykedeelien sitoutumisen aiheuttamasta 5-HT_{2A}-reseptorien ilmentymisen voimakkaasta vähenemisestä (3,4). Toleranssi häviää kuitenkin noin kolmen päivän käyttökätkön jälkeen. LSD:llä ja psilositybiinillä on ristitoleranssia toistensa kanssa, mikä johtuu niiden samankaltaisista reseptori-vaikutuksista (1).

Vaikutukset eri hermovälittäjä-ainejärjestelmiin

Psykedeelien vaikutuksista tiettyihin hermosolupopulaatioihin ja välittäjäainejärjestelmiin ei ole täysin yksimielistä käsitystä. Psykedeelit näyttävät aktivoivan suoraan 5-HT_{2A}-reseptoreita ilmentäviä hermosoluja, jotka puolestaan aktivoivat muun muassa estävien välineuronien alapopulaatioita (31).

LSD on tietävästi ainoa psykedeeli, jolla on tunnettuja suoria vaikutuksia dopamiinijärjestelmään. LSD sitoutuu D₁- ja D₂-reseptoreihin osittaisagonistina ja D₄-reseptoreihin täysagonistina (1). Sitoutumisen kliininen merkitys on epätodennäköinen, koska sitoutumistaipumuksen ero serotoniinireseptoreihin on moninkertainen (TAULUKKO) (32,33). Vaikutus dopamiinergisiin hermosoluihin välittyy todennäköisesti suoran D₂-reseptorien aktivoinnin sekä ventraalisen tegmentumin alueen dopaminergisten hermosolujen TA₁-reseptorien (trace amine-associated receptor 1) aktivaation kautta.

Tämän lisäksi LSD vaikuttaa dopamiinin vapautumiseen myös pääasiallisen vaikutuskoh-teensa, 5-HT_{2A}-reseptorien kautta. Reseptorin aktivaatio estää dopaminergisia hermosoluja, jolloin dopamiinin vapautuminen vähenee. Rottatutkimuksessa pienet LSD-annokset vä-

TAULUKKO. Psykedeelien ja valittujen huumausaineiden reseptoriprofiilien vertailua (32,33).

Kohdeproteiini	Serotoniini	LSD	Psilosini	DMT	MDMA	Kokaiini
5-HT _{1A}	++++	++++	+	+	–	–
5-HT _{1B}	++++	++++	+	+	–	–
5-HT _{1D}	++++		++	++	–	–
5-HT _{1E}	+++	++		+	–	–
5-HT _{2A}	++	++++	+	+	–	–
5-HT _{2B}	+++	++	+++	+	+	–
5-HT _{2C}	++++	+++	++	+	–	–
5-HT ₃	+		–		–	–
5-HT _{5A}	+	+++	++	–	–	–
5-HT ₆	++	+++	++	+	–	–
5-HT ₇	+++	+++	+++	+	–	–
α1A/B			–		–	–
α _{2A}		++	–		–	–
α _{2B}			–		–	
α _{2C}			–		–	–
β ₁		+	–		–	–
β ₂		+			–	–
D ₁		+	–		–	–
D ₂		+	–		–	–
D ₃		++	–		–	–
D ₄		++	–		–	–
D ₅		+	–		–	–
H ₁		–	+		–	–
SERT	+		–		+	+
DAT	–				–	+
NET	+				+	+

K_i-arvot: ++++ = 1–5 nM, +++ = 5–10 nM, ++ = 10–100 nM, + = 100–1 000 nM, – = yli 1 000 nM

DAT = dopamiininkuljettajaproteiini, DMT = dimetyylitryptamiini, MDMA = 3,4-metyleenidioksimetamfetamiini, NET = noradrenaliininkuljettajaproteiini, SERT = serotoniininkuljettajaproteiini

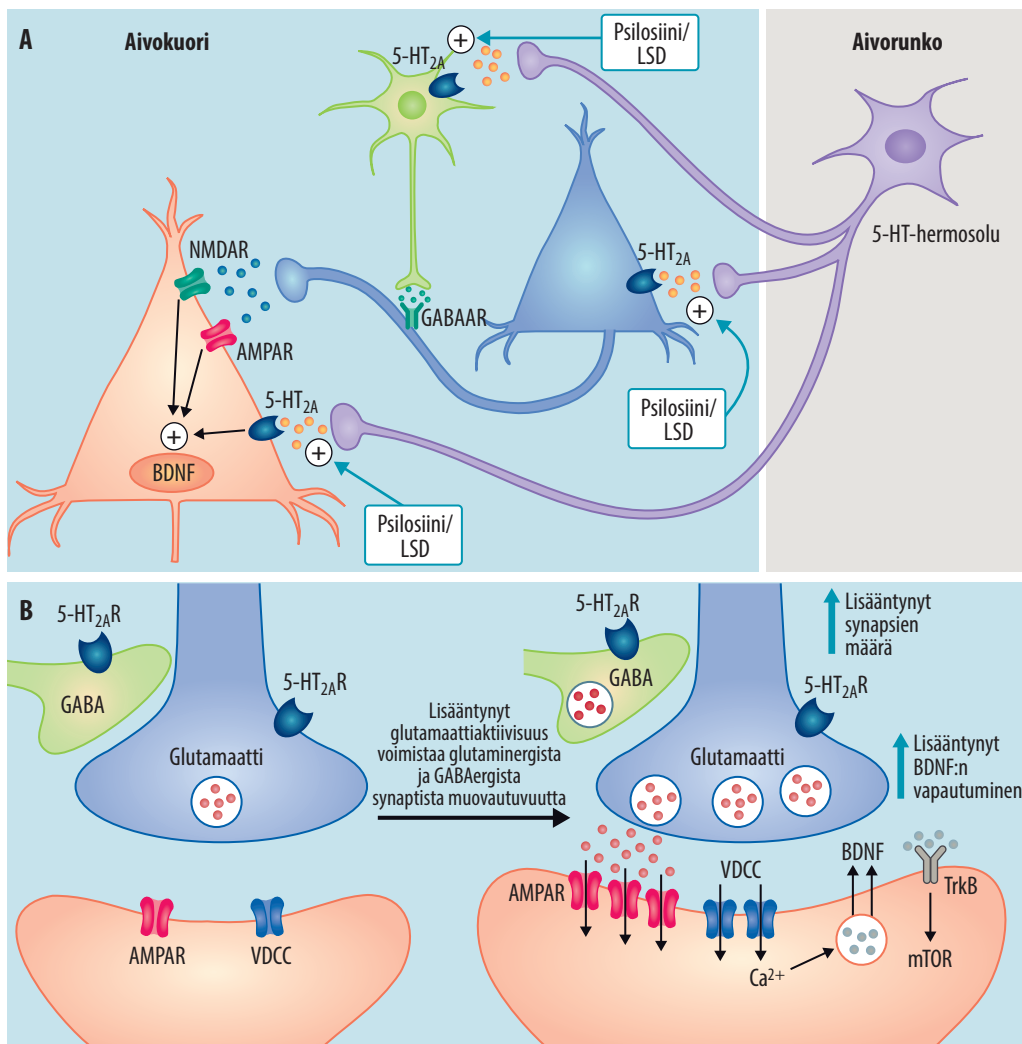
hensivät 5-HT-hermosolujen aktiivisuutta ja vasta suuremmat annokset saivat aikaan ventraalisen tegmentumin alueen dopaminergisen aktiivisuuden heikkenemistä, jota välittivät edellä mainittujen reseptorien lisäksi myös 5-HT_{1A}-reseptorit (34).

Näiden tulosten pohjalta on epätodennäköistä, että LSD:n vaikutukset välittyisivät dopamiinijärjestelmän kautta. Psykedeelleillä ei yleensä näytä olevan suoraa vahvistavaa vaikutusta aivojen palkkiojärjestelmiin, varsinkin dopaminergisiin mekanismeihin, joiden aktivaatio liittyy olennaisesti riippuvuuden syntyyn (35).

Psykedeelit saavat aikaan myös voimakas-

ta glutamaatin vapautumista, jolloin aivoihin syntyy hyperglutaminerginen tila. Metabotrooppisten mGlu₂-glutamaattireseptorien salpauksen on havaittu vähentävän psykedeelien aiheuttamia näköaistinmuutoksia. Psykedeelit eivät kuitenkaan vaikuta suoraan mGlu₂- tai mGlu₃-reseptorien agonisteina, vaan niiden vaikutusten oletetaan välittyvät 5-HT_{2A}-reseptorien kanssa muodostuvan dimeerin välityksellä (1).

Psykedeelit säätelevät myös aivokuoren gamma-aminovoihappo (GABA) -välineuroneita sitoutumalla niiden 5-HT_{2A}-reseptoreihin (1). GABA-solujen toiminnan lisääntymisellä on merkitystä erityisesti prefrontaaliaivokuorella, jossa estävä GABAerginen transmissio vähen-



KUVA 3. Psykedeelien oletettuja vaikutuksia etuaivokuoren hermoverkostossa ja synapsien muovautumisessa (37,38). Psykedeelit sitoutuvat aivokuoren pyramidisoluja aktivoiviin 5-HT_{2A}-reseptoreihin ja lisäävät näin glutamaatin vapautumista (A). Lisääntynyt glutamaattipitoisuus voi johtaa AMPA-reseptorien aktivaation kautta solunsisäisen aivoperäisen neurotrofisen tekijän (BDNF) vapautumiseen ja tämän vaikutuksia välittävän TrkB-reseptorin signaloinnin lisääntymiseen (B). Nämä mekanismit puolestaan johtavat synaptisten toimintojen voimistumiseen ja hermojenvälisten yhteyksien lisääntymiseen. Psykedeelien tiedetään lisäävän myös estävien GABAergisten solujen toimintaa paikallisesti, vaikka kokonaisuudessaan vaikutuksen oletetaan olevan aktivoiva. Toimintamekanismien tuntemus perustuu toistaiseksi alustaviin prekliinisiin tutkimuksiin, eikä kaikista yksityiskohdista vielä ole täyttä varmuutta.

AMPA = alfa-amino-3-hydroksi-5-metyyli-isoksatsoli-4-propionihapporeseptori, BDNF = aivoperäinen hermo-kasvutekijä, GABA = gamma-aminovoihappo, mTOR = sirolimuusin mekaaninen kohde, NMDAR = N-metyyli-D-asparagiinihapporeseptori ja VDCC = jänniteriippuvainen ionikanava

tää hermosolujen aktiivisuutta tasapainottamalla lisääntynyttä glutaminergista aktiivisuutta.

Vaikka psykedeelien molekulaarisista ja solutason mekanismeista tiedetään varsin paljon, on edelleen epäselvää, miten eri järjestelmien yhteistoiminta saa aikaan kokonaisvaikutuksen.

Voimistunut muovautuvuus

Psykedeelien mahdollisten, varsinkin pitkäaikaisten, hoidollisten ominaisuuksien taustamekanismiksi on ehdotettu aineiden kykyä voimistaa aivojen muovautuvuutta (KUVA 3)

(2,36–38). Esimerkiksi LSD:n ja dimetyyli-ryptamiinin on prekliinisissä kokeissa havaittu lisäävän hermosolujen haarakkeiden kasvua, tuojahaarakkeiden okasten määrää sekä voimistavan hermosolujen välisiä synaptisia yhteyksiä ketamiinin tavoin (39).

Havaittujen muutosten oletetaan johtuvan 5-HT_{2A}-signaaloinnin aikaansaamasta lisääntyneestä glutamaatin vapautumisesta ja glutamaatin alfa-amino-3-hydroksi-5-metyyli-isoksatsoli-4-propionihappo (AMPA) -reseptorien toiminnan voimistumisesta. AMPA-reseptorien toiminnan tehostuminen puolestaan johtaa useiden hermosolujen kasvuun ja rakenteellisiin muutoksiin liitettyjen solunsisäisten viestireittien muutoksiin, erityisesti aivoperäisen neurotrofisen tekijän (BDNF) ja sen TrkB-reseptorin sekä mTOR-kinaasiproteiinin toiminnan voimistumiseen (39).

Muovautuvuuden mekaaniset yksityiskohdat sekä yleistettävyyden vaativat kuitenkin huomattavasti lisätutkimusta. Sama pätee muovautuvuuden ja mahdollisten hoidollisten vaikutusten väliseen yhteyteen, sillä voimistunut hermosolujen muovautuvuus itsessään ei todennäköisesti ole hyödyllinen eikä haitallinen ilmiö vaan lisää hoidon aikaisen ympäristön merkitystä (40).

Lopuksi

Mielenkiintoisista tuloksista ja laajasta mediahuomiosta huolimatta lääketieteellinen psykedeelitutkimus on edelleen alkuvaiheessa. Tähänastiset tulokset antavat viitteitä hoidollisista ominaisuuksista, mutta tutkimukset ovat olleet otannoiltaan pieniä ja asetelmiltaan usein avoimia ja kontrolloimattomia, minkä takia ne ovat toistaiseksi riittämättömiä kuvastamaan psykedeelien todellista vaikuttavuutta ja turvallisuutta.

Onkin mahdollista, että potilasmäärien suurentuessa tutkimuksissa havaittavat efektikoot pienenevät ja haittavaikutushavaintojen määrä lisääntyy. Myös aineiden vaikutusten taustalla oleva neurobiologisten mekanismien kokonaisuus on edelleen epäselvä ja vaatii lisätutkimusta.

Varauksista huolimatta havaitut hoidolliset tulokset ovat kiinnostavia ja kannustavat syvällisempään tutkimukseen. Esimerkiksi psykedeelien toimintamekanismien nykyistä parempi tunteminen voi avata mielenkiintoisia mahdollisuuksia lääkekehitykselle. Vaikka psykedeeleistä ei koskaan tule kaikille sopivia ihmelääkkeitä, niiden tutkimus on tieteellisesti tärkeää ja voi avata uutta ymmärrystä vaikutusmekanismeihin sekä parhaassa tapauksessa toimia välivaiheena uusien, parempien hoitojen kehittämiseen. ■

ELINA HYNINEN, LK

ESA R. KORPI, LT, farmakologian professori

LAURI ELSILÄ, proviisori, väitöskirjatutkija

Helsingin yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta, farmakologian osasto

RAFAEL MOLINER, FM, väitöskirjatutkija

Helsingin yliopisto, neurotieteen tutkimuskeskus, HiLIFE

JESPER EKELUND, LT, psykiatrian erikoislääkäri,

psykiatrian professori, toimialajohtaja

Turun yliopisto ja TYKS, psykiatria

SIDONNAISUUDET

Elina Hyninen: Ei sidonnaisuuksia

Esa Korpi: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Kustannus Oy Duodecim Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia -oppikirjan toimittaja)

Lauri Elsilä: Luottamustoimet (1/2019 – Suomen Proviisoriyhdistys ry, hallituksen jäsen, 1. varapuheenjohtaja)

Rafael Moliner: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Boehringer Ingelheim Fonds (BIF) travel grant for a course at EMBL, Heidelberg)

Jesper Ekelund: Ei sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA

Jaana Suvisaari

SUMMARY

Psychedelics: clinical possibilities and biological mechanisms

Psychedelics have attracted renewed interest in neuroscience and psychiatry during the last decade. Small clinical studies have shown that psychedelics have potential therapeutic effects in patients with disorders of depression, anxiety and addiction. Psychedelic drugs act as agonists of 5-HT_{2A} receptors while the total effect is conveyed by functional changes in several neurotransmitter systems. On systems-level, they decrease the activity in central communication hubs of the brain and increase the functional connectivity of several cortical areas. Psychedelics might also induce a state of enhanced neuroplasticity.

KIRJALLISUUTTA

- Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev* 2016;68:264–355.
- Kyzar EJ, Nichols CD, Gainetdinov RR, ym. Psychedelic drugs in biomedicine. *Trends Pharmacol Sci* 2017;38:992–1005.
- Johnson MW, Griffiths RR. Potential therapeutic effects of psilocybin. *Neurotherapeutics* 2017;14:734–40.
- Passie T, Halpern JH, Stichtenoth DO, ym. The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. *CNS Neurosci Ther* 2008;14:295–314.
- Nichols DE, Grob CS. Is LSD toxic? *Forensic Sci Int* 2018;284:141–5.
- Dyck E. Flashback: psychiatric experimentation with LSD in historical perspective. *Can J Psychiatry* 2005;50:381–8.
- Larsen JK. Neurotoxicity and LSD treatment: a follow-up study of 151 patients in Denmark. *Hist Psychiatry* 2016;27:172–89.
- Abraham HD, Aldridge AM, Gogia P. The psychopharmacology of hallucinogens. *Neuropsychopharmacology* 1996;14:285–98.
- Kaelen M, Giribaldi B, Raine J, ym. The hidden therapist: evidence for a central role of music in psychedelic therapy. *Psychopharmacology (Berl)* 2018; 235:505–19.
- Dolder PC, Schmid Y, Steuer AE, ym. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lysergic acid diethylamide in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56:1219–30.
- Studerus E, Kometer M, Hasler F, ym. Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: a pooled analysis of experimental studies. *J Psychopharmacol* 2011;25:1434–52.
- Gasser P, Holstein D, Michel Y, ym. Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *J Nerv Ment Dis* 2014;202:513–20.
- Vardy MM, Kay SR. LSD psychosis or LSD-induced schizophrenia? A multimethod inquiry. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40:877–83.
- Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, ym. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry* 2016;3:619–27.
- Halpern JH, Lerner AG, Passie T. A review of hallucinogen persisting perception disorder (HPPD) and an exploratory study of subjects claiming symptoms of HPPD. *Curr Top Behav Neurosci* 2018;36:333–60.
- Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, ym. Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;218:649–65.
- Gasser P, Kirchner K, Passie T. LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: a qualitative study of acute and sustained subjective effects. *J Psychopharmacol* 2015; 29:57–68.
- Bos R, Sadlaoud K, Boulenguez P, ym. Activation of 5-HT_{2A} receptors upregulates the function of the neuronal K-Cl cotransporter KCC2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:348–53.
- Sewell RA, Halpern JH, Pope HG. Response of cluster headache to psilocybin and LSD. *Neurology* 2006;66:1920–2.
- Anderson T, Petranker R, Rosenbaum D, ym. Microdosing psychedelics: personality, mental health, and creativity differences in microdosers. *Psychopharmacology (Berl)* 2019;236:731–40.
- Bershad AK, Schepers ST, Bremner MP, ym. Acute subjective and behavioral effects of microdoses of lysergic acid diethylamide in healthy human volunteers. *Biol Psychiatry* 2019;86:792–800.
- Lebedev AV, Lovden M, Rosenthal G, ym. Finding the self by losing the self: Neural correlates of ego-dissolution under psilocybin. *Hum Brain Mapp* 2015;36:3137–53.
- Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, ym. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:2138–43.
- Carhart-Harris RL, Muthukumaraswamy S, Roseman L, ym. Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113:4853–8.
- Tagliazucchi E, Roseman L, Kaelen M, ym. Increased global functional connectivity correlates with LSD-induced ego dissolution. *Curr Biol* 2016;26:1043–50.
- Preller KH, Burt JB, Ji JL, ym. Changes in global and thalamic brain connectivity in LSD-induced altered states of consciousness are attributable to the 5-HT_{2A} receptor. *eLife* 2018;7. DOI: 10.7554/eLife.35082.
- Luethi D, Hoener MC, Krahenbuhl S, ym. Cytochrome P450 enzymes contribute to the metabolism of LSD to nor-LSD and 2-oxo-3-hydroxy-LSD: implications for clinical LSD use. *Biochem Pharmacol* 2019;164:129–38.
- Fantegrossi WE, Murnane KS, Reissig CJ. The behavioral pharmacology of hallucinogens. *Biochem Pharmacol* 2008; 75:17–33.
- Preller KH, Herderer M, Pokorny T, ym. The fabric of meaning and subjective effects in LSD-induced states depend on serotonin 2A receptor activation. *Curr Biol* 2017;27:451–7.
- Kometer M, Schmidt A, Jancke L, ym. Activation of serotonin 2A receptors underlies the psilocybin-induced effects on alpha oscillations, N170 visual-evoked potentials, and visual hallucinations. *J Neurosci* 2013;33:10544–51.
- Martin DA, Nichols CD. Psychedelics recruit multiple cellular types and produce complex transcriptional responses within the brain. *EBioMedicine* 2016;11:262–77.
- Roth BL, Lopez E, Patel S, ym. The multiplicity of serotonin receptors: uselessly diverse molecules or an embarrassment of riches? *Neuroscientist* 2000;6:252–62.
- Korpi ER, den Hollander B, Farooq U, ym. Mechanisms of action and persistent neuroplasticity by drugs of abuse. *Pharmacol Rev* 2015;67:872–1004.
- De Gregorio D, Posa L, Ochoa-Sanchez R, ym. The hallucinogen d-lysergic diethylamide (LSD) decreases dopamine firing activity through 5-HT_{1A}, D₂ and TAAR1 receptors. *Pharmacol Res* 2016;113:81–91.
- Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry* 2016;3:760–73.
- Kohtala S, Järventausta K, Rantamäki T. Neurobiologiste ilmiöt nopean masennuslääketeen taustalla. *Duodecim* 2018; 134:1905–12.
- Vollenweider FX, Kometer M. The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nat Rev Neurosci* 2010;11:642–51.
- Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, ym. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med* 2016;22:238–49.
- Olson DE. Psychoplastogens: a Promising class of plasticity-promoting neurotherapeutics. *J Exp Neurosci* 2018; 12:1179069518800508.
- Branchi I. The double edged sword of neural plasticity: increasing serotonin levels leads to both greater vulnerability to depression and improved capacity to recover. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36:339–51.